PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number:

2001-114701

(43) Date of publication of application: 24.04.2001

(51)Int.CI.

A61K 47/16 A61K 7/00 A61K 7/48 A61K 47/22

(21) Application number: 11-289629

(71)Applicant: LION CORP

(22) Date of filing:

12.10.1999

(72)Inventor: SANBE AKIKO

(54) PREPARATION FOR EXTERNAL SKIN USE

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a preparation for external skin use capable of greatly improving

percutaneous absorption of the medicinally active ingredient.

SOLUTION: This preparation for external skin use contains creatinine or creatine and percutaneous absorption accelerator. A percutaneous absorption of various medicinally active ingredients is remarkably enhanced by formulating creatine or creatinine together with the percutaneous absorption accelerator in a composition of the preparation for external skin use, compared with a single preparation of the percutaneous absorber alone.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

Number of appeal against examiner's decision of

rejection

Date of requesting appeal against examiner's decision of

rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出顧公開番号 特期2001-114701 (P2001-114701A)

(43)公開日 平成13年4月24日(2001.4.24)

						,,,,,,,		_ ,	
(51) Int.Cl. ⁷		歲別記号	FI				テーマ	/コート*(参	考)
A 6 1 K	47/16		A61K 4	7/16				4 C 0 7	6
	7/00			7/00			C -	4 C 0 8	3
							D		
	7/48			7/48					
	47/22		4	7/22					
			審査請求	未請求	請求	項の数 1	OL	(全)	16 頁)
(21) 出顧番号	}	特顧平11-289629	(71)出顧人	0000067	769				
				ライオ	ン株式	会社			
(22) 出順日		平成11年10月12日(1999.10.12)	ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号						
			(72)発明者	三部	剧子				
				東京都	■田区2	体所1丁	目3番	7号 5	ライオ
				ン株式	会社内				
			(74)代理人	1001123	335				
				弁理士	藤本	英介	G 12	名)	
									•
			1					最終頁	に続く
			1						

(54)【発明の名称】 皮膚外用剤

(57)【要約】

【課題】 薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させることができる皮膚外用剤が提供する。

【構成】 クレアチニン又はクレアチンと、経皮吸収促進剤とを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 クレアチニン又はクレアチンと、経皮吸収促進剤とを含有することを特徴とする皮膚外用剤。 【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】本発明は、薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させた皮膚外用剤に関する。

[0002]

【従来の技術】近年、皮膚科学の発達と共に、皮膚外用 剤には様々な効果が付与され、高機能化が進んでいる。 例えば、美白成分、しわ改善成分を始め、様々な有効成 分が見い出され、製品化されている。

【0003】 美白成分においては、アルブチンを配合したもの(特開昭60-56912号公報)、コウジを配合したもの(特公昭61-60801号公報)、本願出願人のエラグ酸を配合したもの(特計1839986号)が知られている。また、しわの改善成分においては、ビタミンAを配合することが知られている(kligman,LH et al, Connect Tissue Res 12:139-150,1984)。

【0004】しかしながら、上記各種の成分がその効果が発揮できるように、十分に配合しようとすると、成分によっては刺激が生じたり、製剤の安定性を劣化させることがあり、また、成分のにおいが製剤の嗜好性を損ねる等の問題点を生じることがあるため、これらの配合量には限界があるものであった。

【0005】これらの問題点を解決するために、経皮吸 収促進剤の探索、開発も行われてきているが、経皮吸収 促進剤そのものに刺激性がある場合もあり、十分な効果 を得るには至っていないものである。そのため、9 生分 解性化合物(不飽和環状尿素、N,N-ジメチルアミノ 酸アルキルエステル、乳酸エステル)、天然物由来化合 物(モノテルペン類及びこれらの誘導体、ビタミンE 等)、高分子化合物(カチオン性界面活性剤ポリマー、 片末端にカチオン性基を有するポリジメチルシロキサン 等)からなる経皮吸収促進剤の皮膚に対する安全性の研 究〔骨柳孝夫著、フレグランスジャーナル、24(4)、3 4 (1996)]、 DDS (Drug Delivery Sysytem) 技術 としてのリポソームの安定化と放出制御 (牧野公子、フ レグランスジャーナル、24(4)、85(1996)〕、◎ 薬効 成分の誘導体を合成し、プロドラック化を行う研究 [So lan K. B. (ed), Prodrugs, Topical and Ocular Drug Dei ivery, Marcel Dekker Inc., NewYork (1992)) などが なされているが、これらの中で効果を上げている例もあ るが、すべての薬剤(薬効成分)に対して応用できるも のではないので、汎用性に乏しい点に課題があるもので

【0006】一方、クレアチンは、メチルグリコシアミンともいい、生体内で、グリシンとアルギニンから生成されるグアニジノ酢酸がS-アデノシルメチオニンによりメチル化されて生じるものであり、大部分はホスファ

ゲンであるホスホクレアチンとして存在し、嫌気的条件 下での筋肉収縮に際しアデノシン三リン酸(ATP)を 再生するものである。また、クレアチニンは、メチルグ リコシアミジンともいい、クレアチンの生理的代謝産物 (クレアチンが脱水、環化したもの)であり、正常尿中 や筋肉中に含まれ、臨床検査においても指標として用い られている物質であり、生体内ではクレアチン回路を介 して筋収縮の際重要な働きを担っているものである(生 化学事典 1990年11月22日 東京化学同人発行)。ま た、クレアチニンは、皮膚においてはNMF (Natural Moistirizing Factor:自然保湿因子)成分の一つとし て、肌の保湿にも関与していることが知られており(光 井武夫編、新化粧品学 1993年1月12日 南山堂発 行)、更に、その構造的な特徴を活かし、アミノ酸型消 臭剤としても利用されている(本願出願人による特開平 6-240579号公報)。しかしながら、クレアチン 又はクレアチニンが他のNMF成分であるピロリドンカ ルボン酸やアミノ酸類、ヒアルロン酸ナトリウム等のよ うに、化粧品や外用剤として用いられた例はほとんどな いものである。

【0007】また、特表平8-506081号公報において、サブミクロンエマルションを乾燥させた製剤の低温保護剤としてクレアチニンを配合することが記載されているが、この技術は乾燥組成物という特殊な製剤であり、通常のエマルションや可溶化物ではないものであり、本願発明とは技術思想が全く相違するものである。【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記従来技術の課題等に鑑み、これを解消しようとするものであり、薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させることができる皮膚外用剤を提供することを目的とする。 【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記従来の課題等を解決するためクレアチン又はクレアチニンについて鋭意研究を重ねた結果、これらの物質は、経皮吸収促進剤と共に皮膚外用剤組成物中に配合することにより、接皮吸収剤単独の場合に較べ、様々な薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させる働きがあることを新規に見い出し、本発明を完成するに至ったのである。すなわち、本発明の皮膚外用剤は、クレアチニン又はクレアチンと、経皮吸収促進剤とを含有することを特徴とする。【0010】

【発明の実施の形態】以下に、本発明の実施の形態を詳しく説明する。本発明の皮膚外用剤は、クレアチニン又はクレアチンと、経皮吸収促進剤とを含有することを特徴とするものである。

【0011】本発明に用いるクレアチニン又はクレアチンは、経皮吸収促進剤と共に皮膚外用剤組成物中に配合することにより、経皮吸収促進剤単独の場合に較べて、 様々な薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させることが

できるものとなる。本発明に用いるクレアチニン又はク レアチンとしては、例えば、クレアチニン又はクレアチ ンのパウダー、液状物として市販されているものが使用 される。クレアチニン又はクレアチンの配合量は、皮膚 外用剤全量に対して、0.01~10重量%、好ましく は、0.05~5重量%である。クレアチニン又はクレ アチンの配合量が0.01%未満では、本発明の効果が 不十分であり、また、10重量%を越えると、皮膚外用 剤中での安定性を阻害する傾向となり、好ましくない。 【0012】本発明に用いる経皮吸収促進剤としては、 通常、皮膚外用剤(医薬品、医薬部外品、化粧品)に配 合されるものであれば、特に限定されるものではない。 具体的に用いることができる経皮吸収促進剤としては、 Φ 皮膚への親和性が高いエステル油類、例えば、パルミ チン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、アジ ピン酸ジイソプロピル、コハク酸ジオクチル、乳酸オク チルドデシルなど、♥ 積極的に細胞間脂質の構造に作用 する二重結合を持つ脂肪酸またはそのエステル、例え ば、オレイン酸、オレイン酸エチル、オレイン酸デシ ル、オレイン酸オレイル、オレイン酸オクチルドデシ ル、オレイン酸プロピレングリコールなど、© ケラチン タンパクに作用するタンパク変性作用のある物質、例え ば、尿素およびその誘導体、グリコール酸およびその 塩、乳酸およびその塩、サリチル酸など、●有効成分の 皮膚への分配率を変化させる物質、例えば、アルコール 類(エタノール、イソプロパノール)、多価アルコール (プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、 1, 3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコー ル)など、®皮膚上での成分の滞留性を向上させる高分 子経皮吸収促進剤、例えば、シクロデキストリン、ポリ エチレングリコール/ポリジメチルシロキサン共重合体 等が挙げられる。なお、これらの経皮吸収促進剤は、単 独で、又は2種以上混合して使用することができる。 【0013】好ましい経皮吸収促進剤は、パルミチン酸 イソプロピル、オレイン酸およびその誘導体、尿素およ びその誘導体、グリコール酸およびその誘導体、サリチ ル酸およびその誘導体、エタノール、プロピレングリコ ール、ジプロピレングリコール、1、3-ブチレングリ コール、ポリエチレングリコールであり、更に好ましく は、パルミチン酸イソプロビル、オレイン酸エチル、尿 素、グリコール酸、グリコール酸アンモニウム、サリチ ル酸、サリチル酸メチル、エタノール、プロピレングリ コール、ジプロピレングリコール、1、3-ブチレングリ コール、ポリエチレングリコールが望ましい。 【0014】これらの経皮吸収促進剤の配合量は、その 経皮吸収促進剤種によって、また、製剤のタイプにより

異なるものであるが、皮膚外用剤全量に対して、0.0

1~15重量%、好ましくは、0.1~10重量%であ

る。経皮吸収促進剤の配合量が0.01重量%未満では、本発明の効果が発揮されず、また、15重量%を越

えて配合しても、本発明の効果には差がないが、皮膚外 用剤の安定性を阻害することがある。

【0015】本発明の皮膚外用剤には、更に薬効成分を 配合することができる。薬効成分としては、通常、皮膚 外用剤 (医薬品、医薬部外品、化粧品) に配合されるも のであれば、特に限定されるものではない。例えば、美 白成分、しわやたるみを防ぎ改善する抗老化成分、血行 促進成分、くすみやくまを改善する成分、皮脂コントロ ール成分、ニキビの予防改善成分、抗炎症成分、荒れ肌 改善成分等、通常の皮膚外用剤に関する効果を有する薬 効成分などが挙げられる。また、一般に、吸収性が低い とされる、水溶性薬効成分、難溶性薬効成分についても 本発明では高い経皮吸収効果を得ることができる。具体 的に用いることができる薬効成分としては、エラグ酸、 グリチルリチン酸ジカリウム、酸化型コエンザイムA (酸化型CoA)、ヒドロキシシトロネラール、グリチ ルレチン酸ステアリル、油溶性甘草エキス、ビタミンE およびその誘導体、ビタミンCおよびその誘導体、アラ ントインなどが挙げられ、これらは単独で又は2種以上 を混合して使用することができる。これらの薬効成分の 配合量は、選択使用する薬効成分によって、また、皮膚 外用剤の用途に応じて異なるものであり、一概に規定さ れるものではないが、皮膚外用剤全量に対して、0.0 1~10重量%程度である。また、本発明においては、 上記薬効成分をクレアチニン又はクレアチンと経皮吸収 促進剤と共に配合した皮膚外用剤でも、また、別に薬効 成分を含有した製剤を調製し、該製剤をクレアチニン又 はクレアチンと経皮吸収促准剤とを配合した皮膚外用剤 の使用後又は使用前に使用しても良く、これらの場合の いずれでも薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させるこ とができるものとなる(これらの点等については後述す る実施例等で更に詳しく説明する)。

【0016】本発明の皮膚外用剤には、上記成分の他に、通常、皮膚外用剤に用いられる任意成分となる配合剤、例えば、界面活性剤、油分、アルコール類、保湿剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、キレート剤、pH調整剤、香料、色素、紫外線吸収・散乱剤、水(精製水、イオン交換水)等を適宜量配合することができる。なお、任意成分は、上記各種のものに限定されるものではない。

【0017】また、本発明において用いるクレアチニンは、通常、pH環境により酸性側ではクレアチン、アルカリ側ではクレアチニンへと平衡状態にあるが、経皮吸収性の向上効果は、どちら側においても変わらないものである。従って、本発明の皮膚外用剤のpHは、特に限定されないが、皮膚外用剤として適当であるpH3から9が好ましい。

【0018】本発明の皮膚外用剤の剤型としては、一般的な皮膚外用剤の形態であれば、特に限定されるものではない。本発明の皮膚外用剤は、通常の方法に従って乳

化などすることができ、各種クリーム、乳液、化粧水、 美容液、パック剤、貼付剤、軟膏などに好適に使用する ことができる。

【0019】このように構成される皮膚外用剤では、クレアチニン又はクレアチンと、軽皮吸収促進剤とを含有せしめることにより、薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させることができるものとなる。なお、従来において薬効成分の経皮吸収性を更に向上させるために、例えば、経皮吸収促進剤を増量すると、皮膚刺激性の課題等が生じていたが、本発明では経皮吸収促進剤を増量することなく、薬効成分の経皮吸収性を著しく向上させることができ、また、経皮吸収促進剤を増量しないので皮膚刺激性も少ないものとなる。

[0020]

【実施例】次に、本発明を実施例及び比較例により更に詳述するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。なお、実施例及び比較例における皮膚外用剤の組成は、「重量%」で示し、全量は100重量%である。【0021】「実施例1~6及び比較例1~8〕下記表1に示す共通組成に下記表200 又はっに示す配合成分(クレアチニン、経皮吸収促進剤、薬効成分等)を失々加え、常法により皮膚外用剤しなるジェルを調製した。得られた皮膚外用剤の薬効成分(エラグ酸、酸化型CoA)の経皮吸収性は、下記の方法で評価した。これらの結果を下記表1及び表2に示す。

【0022】(1)エラグ酸の経皮吸収性の評価法 モルモット (Std. Hartley系、雄) 6匹の背部皮膚を切 り取り、これを経皮吸収試験用セルのドナーとレセプタ 共通組成 1 ジェル -の間にはさみ、固定した。次に、レセプター側を滅菌 生理食塩水で満たした後、セルを水槽に入れ、攪拌しな がら32℃にインキュベートした。続いてドナー側の皮 層の上に試料を50mg添加した。なお、エラグ酸は、 14℃でラベル化した放射性同位元素を10%均一に混 合した物を用いた。24時間かけてインキュベートした 後、レセプター液1mlをサンプリングし、ピコフロー (パッカードジャパン社製) 3mlを加え、液体シンチ レーションカウンターを用いて、その放射性を測定する ことにより、皮膚を透過したエラグ酸の量を測定した。 次いで、薬剤の未吸収部分をよく洗浄した後、直径1 c mのパンチで一定面積の皮膚を採取し、液体シンチレー ション測定用のガラスバイアルに溶解しやすいようにハ サミで切り刻んで入れ、ソルエン-350(パッカード ジャパン社製)を2m1加えて60℃に加温溶解した。 八日以後、ハイオニックフロー(パッカードジャパン社 製)を20m1加え、液体シンチレーションカウンター で、皮膚内のエラグ酸を測定した。そして、皮膚を透過 した量と、皮膚内の量を合計して、各種組成物における エラグ酸の経皮吸収性を評価した。結果は、経皮吸収促 進剤のみの経皮吸収量を1としてその相対値で示し、経 皮吸収量の数値が大きい程、薬効成分の経皮吸収性に優 れていることを示す。

【0023】(2)酸化型CoAの経皮吸収性の評価法 14Cでラベル化した酸化型CoAを用い、上記(1)の エラグ酸の評価法と同様に操作して評価した。

[0024]

【表1】

成分 /A+A 変性がみずきシビニルギリマー PEMULEN TR-1 *	1 0 2
7 / !! T / - !! T C -	1 U. C
177 - 10 00C (40) T# (61) + 1 +	
POE (40) 硬化ひまし油	
トリインヒプロパノ ール アミン	0.2
精製水	n 522

*ク゚ッドリッチ社製

【0025】 【表2】

(1)							
	東海側1	実施例2	实施例2 東施例3 比較例1		上較例2	比較例2 比較例3 比較例4	比較例 4
クレアチリン	0.5	0. o	0.5		1	1	1
ナフイン酸 コチル	-			1			1
シンロにフングリュール		-			_		1
张			_				_
エラグ酸	0.5	0.5	0.5	0, 5	0.5	0.5	0.5
工ラク破殺疾吸収量	2.6	6 1	2.1	1.5	1.4	1.5	_
8							
	東施例 4	実施例4 実施例5 実施例6 比較例5 比較例6 比較例7 比較例8	実施例 6	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8
クレアチロン	0.5	0.5	3.5	-	1	-	
オワイン酸エチル	_						1
シンロアフングシュード		•					!
张			•			_	
教化型コエンザイムA	0.5	0,5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
酸化型コエンザイムA軽皮吸収量	2.5	7.1	2,5	1.7	9 1		-

【0026】上記表1及び表2の又はその結果から明ら かなように、本発明となる実施例 $1\sim6$ は、本発明の範 囲外となる比較例1~8に較べ、薬効成分(エラグ酸、 酸化型CoA)の経皮吸収性にきわめて優れていること が判った。

【0027】 (実施例7~12及び比較例9~16)下 記表3に示す共通組成に下記表4のの又はつに示す配合 成分 (クレアチニン、経皮吸収促進剤、薬効成分等)を 夫々加え、常法により皮膚外用剤となるクリームを調製 した。得られた皮膚外用剤の薬効成分(エラグ酸、酸化 型CoA)の経皮吸収性は、上記実施例1の方法で評価 した。これらの結果を下記表3及び表4に示す。 [0028]

【表3】

!(6) 001-114701 (P2001-114701A)

共通組成 2 クリーム

成分		
デカグリセリルモノステアレート	I	. 2
ジグリセリルオレエート	I	0.5
POE100硬化ヒマシ油	T	Ī
イソステアリン酸イソセチル		1
ジメチルシリコン(30cst)		1.5
植物性スクワラン		4
ホホバ油		1
酢酸トコフェロール	Ε	0, 2
ベヘニルアルコール		3
カルボキシビニールボリマー(分子登100万~150万	1	0, 1
<u>キサンタンガム(エコーガムサ) *2</u>		0.1
トリイソプロパノールアミン		0, 3
グリセリン	L	. 6
クエン酸	微量	
クエン酸ナトリウム	放量	
積製水	バラン	<u>/ス</u>

*2 大日本製薬

【0029】 【表4】

比較例18			T	T	c	- -		1	<u></u>				I	,	ر د د	-
1	1	ľ	1	+	- 12	, a	5	-	n H	1	<u> </u>	+		<u> </u>	2	-
較例 1					C	"		1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	4CKW 4CKW					ľ	3	
8	1	+	╞	+	1 1 1	,	-		7	1	H	╁	╀	+	0.0	H
比較極一	1				ľ			10.85/6	LVXIV.	1		l	İ	ľ	0	
実施例8 実施例9 比較例9 比較例1 日較例1		-			C			1 01 to 15 10 4 01 to 15 10 4	2 2 2		-			4	0.0	[-]
毛例9 日	0.5	-		-	9 6	9		1014	7 - 7	0.5	-	\mid	 -	,	0.0	2.8
**	2	L		1	L			1 (T) 145 (D) 1	K	2	L	Ļ	_	ļ	-	17
実施例8	0				-	2		1_	_1	0				0		2.
実施例フ	0.5	-			5.0	2.9		宝饰(5)1 01年時間		0,5	_			2 0	2	2.8
	クレンナニン	ナレイン似エチル	ジプロピレングリコール	医	エラグ酸	エラク酸経皮吸収量	8			プレノエーン	オフィン酸エテル	ジプロピレングリュール	1000	数化型コエンザイムA		関化型コエンサイム A 柱板吸収式

【0030】上記表3及び表4の結果から明らかなように、本発明となる実施例7~12は、本発明の範囲外となる比較例9~16に較べ、薬効成分(エラグ酸、酸化型CoA)の経皮吸収性にきわめて優れていることが判った。

【0031】 (実施例13~21及び比較例17~24)

i) (実施例13~17及び比較例17~20、プレ使用の場合)

下記表5に示す配合組成で調製した薬効成分を含有せずクレアチニンと経皮吸収促進剤とを含有する実施例13となる化粧水を塗布した後、比較例4、8、12、16の薬効成分(エラグ酸、酸化型CoA)を含有したジェル又はクリームを塗布して薬効成分の経皮吸収性を、上記実施例1の方法で評価した。これらの結果を下記表5及び表6に示す。

ii) (実施例18~21及び比較例21~24、後使用の場合)

比較例4、8、12、16の薬効成分(エラグ酸、酸化型CoA)を含有したジェル又はクリームを塗布した後に、下記表5に示す配合組成で薬効成分を含有しないクレアチニンと経皮吸収促進剤とを含有する実施例13となる化粧水を塗布して薬効成分(エラグ酸、酸化型CoA)の経皮吸収性を、上記実施例1の方法で評価した。これらの結果を下記表5及び表6に示す。

[0032]

【表5】

+2 ダイセル化学工業

[0033]

 \ni

プレ使用の場合				
	実施例14 比較例17 実施例15 比較例	比較例17	実施例15	比較例18
東插例 1 3 の塗布	一多月	なし	あり	ない
様けて使用した製剤	比較別4のジェル	土投削々のジェル	比較例4のジェル 土投削4のジェル 比較的: 2の2リーム 比較例12の2リーム	比や例12のフリーム
エラグ酸経皮吸収量	2.2	,-	2.5	-
	実施例16	比較例 19	<u> 実施例 1 6 比較例 1 9 実施例 1 7 比較例 2 0</u>	比較例20
車協例 1 3 の参布	あり	なし	あり	なし
静けて使用した劇剤	比較別のジェル	比较例8のジェル	比段間 1 9のフリーム	比較別8のジェル 比較別8のジェル 比欧川18のフリーム 比例18のフリーム
静作型コエンザイムA経皮吸収量	2.3	į	5.6	-

【0034】上記表5及び表6の結果から明らかなように、実施例13の薬効成分を含有しない化粧水を塗布した後、薬効成分を含有したジェル又はクリームを塗布した場合、並びに、薬効成分を含有したジェル又はクリームを塗布した後に実施例13の薬効成分を含有しない化粧水を塗布した場合のどちらであっても、薬効成分(エラグ酸、酸化型CoA)の経皮吸収性にきわめて優れていることが判った。また、前記表1~4の結果及び上記

	実施例18 比較例21 実施例19 比較例22	比較例27	実施例19	比較例22
実施例:3の塗布	50	なし	あり	なし
前もって塗布した製剤	比较別々のジェル	比較的くのジェル 比較明4のジェル 比較別12の27-ム 比較別12の27-ム	E12M1 20,01-4	上1909 1 2のフリーム
エラグ酸経皮吸収量	1.9	1	2	_
	実施例20	実施例20 比較例23 実施例21 比較例	実施例21	比較例24
実施例13の塗布	₩	なし	あり	なし
ぎもって使用した製剤	比較何日のジェル	比較例目のジェル 比較例目のジェル 比が例16のラソーム 比が別15のクソーム	比較例16のクリーム	thum: 50077-6
俊化型コエンザイムA経皮吸収量	1.8	1	1.9	-

表5及び表6の結果を総合すると、薬効成分をクレアチニンと経皮吸収促進剤と共に配合した皮膚外用剤(実施例1~12のジェル又はクリーム)とした場合、または、クレアチニンと経皮吸収促進剤とを含有せず薬効成分を含有した製剤(比較例4、8、12、16のジェル又はクリーム)を調製し、該製剤をクレアチニン又はクレアチンと経皮吸収促進剤とを配合した皮膚外用剤(実施例13の化粧水)の使用後又は使用前に使用した場合

後使用の場合

のいずれの場合でも、薬効成分の経皮吸収性を著しく向 上させることができることが判明した。

【0035】〔実施例22~37〕以下に、上記実施例1~21及び比較例1~24の結果から薬効成分の経皮吸収性にきわめて優れるクレアチニンを含有した乳液を下記表7及び表8の配合組成で常法により調製した。なお、下記表7に示す配合組成の実施例22~29、並びに、下記表8に示す配合組成の実施例30~37において、薬効成分を除いた組成物を調製し、該組成物を薬効成分を配合した製剤の使用前あるいは使用後に使用しても良いものである。また、実施例22~29、並びに実施例30~37の各乳液を下記3種の不織布に含浸せし

めたシート製品にしても、いずれも本発明と同様の効果 が得られることを確認した。

- Φレーヨン100%の不織布シート (製法:スパンレース、坪量70g/m²、重量比で含浸液:シート=7:1)。
- ♥ レーヨン/ポリエステル=50/50の不織布シート (製法:スパンレース、坪量100g/m²、重量比で 含浸液:シート=10:1)。
- 綿100%の不織布シート(製法:スパンレース、坪量80g/m²、重量比で含浸液:シート=8:1)【0036】

【表7】

	成分	医施例22	英施例 2 2 医施纳 2 3 実施例 2 4 実施例 2 5 実施例 2 6 接施例 2 7 硬箍例 2 8 影施例 2	美胞例24	吳施例 2 5	英施例26	美施州276	英施例 2 8	医医侧29
	クレアチニン	ó	-	5 0	0 05	10	C C	0 2	6
轻度	I	3			S				3
3				S					_
灰脚				_			0.5	0.3	0.3
	エタノール		-	9	2	5	v		5
	エラグ酸	0.2							
集功	グリチルコチン戦ジカリウム		- 0						
	観 に 型 コ コ ン ナ 人 イ A		:	٥,					_
	トドロ キンシトロネサージ			;	6			_	
	グッチルフキン酸ステアッパ				, ;	0			
	米韓田苗田智					7	0 2		
	国路住口番エキス						;	-	
	米松パタミン氏							- -	
	1/5才キシ安息後酸メチル	0.4		0 0		. 0	0 3	0	500
	/ (シオキン女の番級プロピル	0.04	0.02	0 0	0.0	200	200	10	2
	酢酸トコフェロール	0 15	-		3 2		 	30	2
	7.6 Fr 强性 6.6 f. v. v. v. v. v. (PENULEN TR-1) = 3	0 2	:	200	2	;	3	3	3
	NO TO	;	7 0	i		7,0			_
	(A-A A-A)		;	-		24.5	•		_
	19775 DN 1-8725	0.7	40) e	0.35			
	447477 4 (Et-h) 40A) *6	;		·		3 -		ç	
	か4: 425、こ44、17~(分子量100万~150万)			50.0		-	•	3	,
	1564 \$275660-2 (CNC1380) +7			3				-	-
	b0E(80) 配代で出し当	_				. 0	_	;	- ;
	POE (6C) 硬化ひまし油				٠,	;	-	_	
	PDE (40) 硬化ひまし油		_	5	:			•	-
	グンカンソ		_			-			
	参れ関シコカ(甲位前側:2 m m)			,	,	•	,	4	,
	ンマメウソ市日海				,		-	:	
	コルメロドキス					_			
	コレウスエキス						-		
	クドン製	#H	倒	48	色挥	C F	作用	弊报	幸煙
	精製水	バランス	バランス	バランス	人でいた	バルンメ	バルンメ	パルンメ	バルンメ
÷.		001	001	8	8	8	00	8	3

1、5 ががりがなた日本製薬

[0037]

		40	1	ではないの「おおだっ」の形式のこの形式のことを対象している	WHERE 2 2	10年 63 3 人	育砂田コス 製物を送るの	教徒を注える	例程6137
	3	2000年代 2000年年年年年 2000年年 2000年	大型田でした	大部のこの 大路のこ 大路のこと 大路のこの 大路のこと 大路のこと 大路のこと (田野) 2 (大田) (東京) 2 (大田) (東京) 2 (大田) (東京) 1 (田)	7147日紀第	11.1	f. F. (用乳泡 f. F. (用乳液)	F. F. (用乳液	# 7 (用机准
	دا	0	0.5	_	0.05	0.1	0.5		0.05
程度	13-ブチレングリニール				S	6			<u>-</u> -
ED LZ	ジプロピレングショール		~	2					-
	ポンドチフングリコール (PEG306)	က					,		
1	ナフムン製川トラ						-,	-	
なる	グリコール研								3
	エラク酸	0.2							
叔	プロチルコナン扱いカリウム			,				•	
	数化型コエンザイムA			0.5					
_	ロドロキツシャロキラール				0				
	グリチルしチン酸ステアリル				_	0.2	,		_
	米棒油抽出物						0.2		-
_	治浴性甘草エキス			_	_			- 0	
_	米林パタミンロ								20
1	スヘニパアルコール	3.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	5.5
#	形型パルレメン(#70)			m	3.5	2		က	,
<u>.</u>	植物性スクロラン	e	3.5	_			က		3.5
	P0E (60) 硬化ひまし油	7	7	2	7	2	2	7	2,
	PCE (20) X77/AI-FA	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0	~ •	~ 6
_	194E 192E/2F7L-1	_	8.0		9.0		6. 6.	,	ص ص
	464	0,8		0.8		9.0		0 8	
L	A4 37- (PERULEN TR-1)	0			0.2	0.2			
_	(PENULEN TR-2)	6	0.5	,	,				
	7.444 数性がよ キシピ こらま リマー (カーキ・オール1342) **	۰.		0, 15	- ; o ,				
¥		- ; - ;	7.5	0. 5	ć. 32	7.0	,	,	,
. !	(49/3/7 4 (20-f) 41) *2	0.03 0.03				S S	7 .	i	7
2	Mik FyC 16k 45-(と十二100の~150の) グロカロン				·	-	~	S	5
	インピンノ	٠-	,	,			_		
	やれてノンニ	<u>.</u>	`		•	:	<u>-</u>	m	
_	クドン製	0.0			0.1		1		1
	植製水	バランス		人 (ランス	-	3	11274	44/4	744
		100	8	8	100	8	100	200	3
	10 0 0 10 0 11 0 11								

【0038】(実施例38~45)以下に、上記実施例 1~21及び比較例1~24の結果から薬効成分の経皮 吸収性にきわめて優れるクレアチニンを含有したクリー ムを下記表9及び表10の配合組成で常法により調製し た。なお、下記表9及び表10に示す配合組成の実施例 38~45において、薬効成分を除いた租成物を調製 し、該租成物を薬効成分を配合した製剤の使用前あるい は使用後に使用しても良いものである。

【0039】 【表9】

	1.3	- I- I- II- II- I	- I	-1-27.12.	
l	成 分 クレアチニン			9天於例4	
経皮	1.3-ブチレングリコール	- 0, 1 S	0.5	0. 25	0.05
吸収	ジプロピレングリコール) 3	1 3	,	5
72.0	オレイン酸エチル	1	, ,	1 '	
促進剤		1		1	
VC JC, PN	エラク酸	0, 2	+	 	
変効	グリチルリチン酸ジカリウム	0.4	0.1		
成分	酸化型コエンザイムA		1 "	0.2	
	ヒドロキシシトロネラール	1		1	0.3
l	グリチルレチン酸ステアリル	Ì		0.1	1
	米糠抽出物	ł		1	i
	油溶性甘草エキス	1	l		ı
	天然ビタミンE パラオギシ安息者設プロビル				<u> </u>
i	パラオキシ安息香酸プロピル	0.1	0.1	0, 1	0.05
ı	デカグリセリルジステアレート	i		2.5	Į.
	「テトラグリセリルモノインステアレート	1	2_	1	1
	ヘキサグリセリルモノステアレート	0.8	0.5		0.8
	ジグリセリルオレエート ジグリセリルモノステアレート	٠. ا		1	1
	シッリモリルモノステアレート ソルビタンモノステアレート	1.5	i	1.5	1 2 5
油	POE40グリセリルモノスデアレート	1.5	1		2. 5 0. 8
	POE(30) フィトステロール	'. "	1	2	0.5
	POE100硬化ヒマシ油	1	1 .	•	1
	固体パラフィン	1	l i	1	1
	パルミチン酸セチル	1 i	i .	1	1. 2
	パルミチン酸イソプロピル	1 1	1	1	2
相	イソステアリン酸イソセチル	İ	i	2	
	環状シリコン(TSF405) + 11			ŀ	1.5
	ジメチルシリコン(30CS) * 12	1	1	3	0.5
- 1	植物性スクワラン	1 .	5	5	
	スクワラン リセリン	1 4	1	١	3
	ホホバ油	0. 25	0.5	0.5	1
	アルモンド油	1 '	0.3		j
	ヒマラリ油	1	0.5	ŀ	1
- 1	レシチン	1	1.5	i	
	コレウスエキス	ì		ĺ	1
	セトステアリルアルコール	2.5	3.5	4, 5	3.5
	ベヘニルアルコール	0,5		ļ	
	7A+A 変性カA* キシヒ =A* リマー (PEHULEN TR-1)	13 0.2		1	0.2
- 1		14 15	0.2		i l
	クメーギキシビニルギリマ(分子登100万~150万)	0.1	. 0, 1		
	### +7C =## vt (ガチ夏100ガー130ガ) キサンタンガム (13-à' lī) +16	0.05	U. 1	0.3	0.1
1	トリイソプロパノールアミン	0.3	0.3	٠.٠	0.3
	カルポキシメチルセルロース	""		1	U. V
	グリセリン	8	7	10	5
	ベントナイト	0.8			0.8
	多孔質ナイロンパウダー(オルカ゚ソール2002) * 17	j _ j	1,5		
	多孔質シリカー・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	1.5			0.8
	マルメロエキス シャクヤクモキス	1 1			1
	シャンマン ピース ダ -ビリアエキス	1			
	p にピロテンケイ皮酸?エチルヘキシル	1 1		0. 2	
	pc F ロインソイ及はベエテルペインル (-T-Bt-4) メトキシベンゾイルメタン	}			0. I 0. 25
	パラオキシ安息番酸メチル	0.4	0.4	0.4	0.25
	塩化ペンザルコニウム(10%水溶液)	V. *	0. 4	0. 4	0.4
	ヒドロキシエタンジホスホン酸 (60%水溶液)			0. 23	1
	水酸化ナトリウム	1 1		0.02	I
	クエン酸	技量	数宝	2000	微量
	クモン酸ナトリウム	最高	電量	な量	数量
	情製水	バランス	バランス	バランス	バランス
† [100	100	100	100

^{・11} 東芝シリコーン ・12 保証のリューン

^{* 13. 14. 15 9 71 9742}

^{*15} 大日本製菓 *17 日本9492

成 分	0.3	0.05 3 0.3
接底 1.3-ブチレングリコール 3		3
吸収 ジブロピレングリコール オレイン設エテル 1 1 2 2 2 2 2 2 2 2	0.3	
オレイン酸エテル 1 図達剤 ブリョール線 エラク画 スター ファット ファット ファット ファット ファット ファット ファット ファット	0.3	0 3
反連邦 グリコール映	0.3	0 3
エラブ酸 京功・グリチルリテン数シカリウム 成分 数化型コエンザイムA ヒドロマンシトロネラール グリチルレテン数ステアリル 0.2	0.3	0 3
要効 グリチルリチン数ジカリウム 成分 版化型コエンザイムA ヒドローキンシトのネラール グリチルレチン数ステアリル 0.2		
成分 観化型コエンザイム名 ヒドロキンシトロネラール グリチルレチン数ステアリル 0.2		
ビドロキシシトロネラール グリチルレテン数ステアリル 0.2		1
グリチルレテン酸ステアリル 0.2		
	ł	1
(半核的中的		1
	Į.	1
油溶性甘草エキス	0.1	1
	1	0.5
パラオ・キシ安息登録プロピル 0,05 0,05	0.05	0.05
デカグリセリルジステアレート		1 2
テトラグリセリルモノイソステアレート 3.2	i	1 -
ヘキサグリセリルモノステアレート	ŀ	1
ジグリセリルオレエート	ì	0.5
ジグリセリルモノステアレート	1	"."
ソルビタンモノステアレート 1 1.5	1, 5	ĺ
油 POE40グリセリルモノステアレート 0.5		1 .
POE (30) フィトステロール	1	1 '
POE1005更化ヒマシ油 3	l 3	!
国体パラフィン	•	i
パルミチン砂セチル		1
パルミチン就イソプロピル	2	1
相 イソステアリン酸イソセチル 2 3	_	1
環状シリコン(TSF40S) * II 1.5 1		i i
ジメテルシリコン(30CS) + 12	2	2
植物性スクワラン 4 5	•	5
スグワラン	3	1 1
750		
		2
アルモンド油		1 1
Lマワリ油		1
レシチン		l i
コレウスエキス 0.5		0.5
【 【セトステアリルアルコール 】 3 【 4 【	4	2
ペヘニルアルコ・ル		2 1
75.74 安性ガルギ キッピ ニルギ リマー (PENDLEN TR-1) •13		
7576変性がある キシピ こんむ 47- (PEMULEN TR-Z) ・14 0.2		1
/Lia (think sir		}
加林 49년 54年 177-(分子員100万~150万) 0.1		j l
水 キサンタンカム(エコーカ ムl) * lo 0,05 0,2	0.3	1 0.3 1
トリイソプロバノールアミン 0.3	-]
カルポキシメチルセルロース	0, 1	0.1
ブリセリン 7 5	5	5
拍 ペントナイト 0.5		"
多孔質ナイロンパウダー(ikh'y-h2002) + 17 2		l J
多孔質シリカ		ì
マルメロエデス 0.2		
シャクヤクエキス 0.1		
ダービリアエキス		ı f
ρヒドロキシケイ反談2エチルヘキシル 0.1		;
4-T-8t-4'メトキシベンゾイルメタン 0,25		
パラオキシ交息香酸メチル 0.4 0.4	0.4	0.4
塩化ペンザルコニウム (10%水溶液)		· ·
じドロキシエタンジホスホン酸 (60%水溶液)		1
水酸化ナトリウム		1
クエン酸 放登 放登	接音	数量
クェン配ナトリウム 協会 協会	微量 微量	표표
	バラシス	バラシス
100 100	100	100

 ¹¹ 東芝シリコーン
 12 度越シリコーン
 13、14、15 がががが社
 16 大日本製薬
 17 日本製む

【0041】〔実施例46、47〕以下に、上記実施例 1~21及び比較例1~24の結果から薬効成分の経皮 吸収性にきわめて優れるクレアチニンを配合した化粧液 を下記表11及び表12の配合組成で常法により調製し た。なお、下記表11及び表12に示す配合組成の実施 例46、47において、薬効成分を除いた組成物を調製 し、該組成物を薬効成分を配合した製剤の使用前あるい は使用後に使用しても良いものである。また、この実施 例46、47の各化粧液を上述の3種の不織布に含浸せ

しめたシート製品にしても、いずれも本発明と同様の効 果が得られることを確認した。

[0042]

【表11】

(114))01-114701 (P2001-114701A)

クレアチェンフ・リコール 酸化型CooA POE(80) 硬化ひまし油 モノステアリン酸ジ・ケ・リセリル 水来添加大豆レンチン スタフン ンリコ・ン油 *3 イソステアリン酸オウチルト・テ・シル ケ・リチェルリンと ロン・	0.8 3 0.8 0.1 2 2 2 1 1 0.1
プレフドニン プロリン ピアルロン酸ナトリウム (MW-250万) カエン酸 カエン酸ナトリウム 摂製水 香料 合計 *3 SH200(10cs) (東レケ ウコーニング・シリコ <性状>	0.5 0.5 0.05 放置量 パラ量 100 100 100
NH: 6.5 粒子径: 0.005~0.02μm 外観: 微白濁半透明 【0043】 【表12】 クレアチニン 泥素 油溶性甘草エキス セスチアリン館が リセリル	1 0.5 0.5
モノイソステノリン酸シーケーリセリル モノステアリン酸トリケーリセリル スクフラン シリコーン油 *3 イソステアリン酸オクチルド・デーシル ケーリチルリテン酸シーカリウム ゲーリセリン・ ピロクトンオラミン ハマメリスエキス クエン酸ナトリウム	1 1 2 0.5 1 0.1 0.5 0.5 0.1 0.5
精製水 香料 合計 *3 SH200(10cs) (東レ9・)コーニンタ・・・リコ く性状> pH: 6.5 粒子径: 0.005~0.02μm 外観: 半透明	バランス 放量 100

【0044】〔実施例48~52〕以下に、上記実施例1~21及び比較例1~24の結果から薬効成分の経皮吸収性にきわめて優れるクレアチニンを含有した化粧水を下記表13の配合相成で常法により調製した。なお、下記表13に示す配合相成の実施例48~52において、薬効成分を除いた組成物を調製し、該組成物を薬効成分を配合した製剤の使用前あるいは使用後に使用しても良いものである。また、この実施例48~52の名化 世水を上述の3種の不緻布に含没せしめたシート製品にしても、いずれも本発明と同様の効果が得られることを確認した。

【0045】 【表13】

0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5			美海側48	実施例49	一张答图50	1 多多多的	単径後につ
原本 1.3-667とたうん(60%)		クレアチニン	9 0	_	α 0	ر د د	200
1.3.865	怪灰	原素				,	1 C
1 19-1-16872-54(60%) 1 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5	数位	1. 3-BG		۳.		~	
##に型CのA With Edge Co A 0.5 0		ケーリコール 百数アンモニクム (60%)	ı		9 0		
## 20		Ljý Ak		0.5			
## (F L J J エキス A		酸化型CoA			0.5		
は要求キス し級 かん。 ソルビンなだがい。 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1		ダービリアエキス			0.2		
1.4.6½ カンル 1.4.4.7.9.1・1・ 0.1 0.1 0.1 1.4.4.7.9.1・1・ 0.3 0.3 0.1 1.4.4.7.9.1・1・ 0.3 0.3 0.1 1.4.4.7.9.1・1・1・1・1・1・1・1・1・1・1・1・1・1・1・1・1・1・1		油溶性甘草エキス					
2.2 1/2 1/2 1/2 1/2 1/2 1/2 1/2 1/2 1/2 1/		サリチル級					
1.44 174 2-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1		ケーリチルリチン音楽シーカックム。			0.1		0.5
(平均2を700mm) 0.3 0.2 0.3 0.1 (2.3 (平均2を700mm) 3 3 5 5 5 5 (平均2を700mm) 3 3 5 5 5 5 (平均2を700mm) 3 0.1 0.1 0.1 0.1 0.5 0.1 0.1 0.5 0.1 0.5 0.1 0.2 0.1 0		PGE(20) VAL 121/14-1	0.1	ŕ	- 0		
(4年的技能700mm) 3 0 5 0 3 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1		ご カク・リセリルモノラクレート		0.2			0 3
((平均証後700mm) 3 3 5 5 5 5 5 (平均証後700mm) 3 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5	.=1	POE (25) tulki-ik	0.3	0.5			25
(平均近後700mm) 3 3 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5	4	プロセールパライン	1 0	-0	0	0	0
(4x) (4x) (4x) (4x) (4x) (4x) (4x) (4x)		-5/-II	8	m	2	2	_
(4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4)	-: 4.						
14.7 6 7 6 7 0.5 12 12 1.7 (分子員100万~150万 0.05 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 1.7 (分子員100万~150万 0.05 0.1 0.2 0.1 0.2 1.7 (分子員100万~150万 0.05 0.1 0.1 0.2 0.1 0.1 0.2 0.1 0.1 0.2 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1		ZIIFX				0	
7 6 7 12 1. 14 17-(分子屋100万~150万 0.05 0.1 0.2 0.1 0.2 3. 7 1.2 0.1 0.2 0.1 0.2 3. 7 1.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.1 0.2 0.1 0.1 0.1 0.2 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1		t =7#11 1 %				0.5	
(************************************	. 1	2・リモリン	7	9	-	12	9
0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.1 0.2 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1		PEG300		0.5			
- 1.4 1/4 (分子面100万~150万 0.05 DA / - 1/3)		17 JUN 30 3		0.2	1.0		0.2
A. V - F / 2 / 2 / 2 / 2 / 2 / 2 / 2 / 2 / 2 /		スルホ キンヒ ニルホ リマー(分子量100万~150万					0.05
/************************************		ry(y) On 1-87%	15 11 11				数
		184 FUFFEED-2 (CHC1240) +18		0.1			0
(1)54 (松玉 松正 松正 松正 松正 八573 (小5)53 (71769	微量	35. UP	錢	胡	## #Z
(1.5) (1.5	- 4	クニン百史ナトリウム	菩婦	放棄	邓阳	35 00	拉斯拉
		育 製水	אינ אי	איל א	к. 333	1,522	1 1 523
001 001 001 001		检数	我	经	貨	13 GH	記
		育 計	001	201	901	3	601
		・こくこっとうしょう					

[0046] 【発明の効果】本発明によれば、薬効成分の経皮吸収性 を著しく向上させることができる皮膚外用剤が提供され る。

(16) 101-114701 (P2001-114701A)

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA12 AA16 AA72 BB31 CC18 DD51N DD60N FF34 4C083 AA112 AA122 AB432 AC022 AC072 AC102 AC122 AC212 AC302 AC352 AC422 AC432

AC442 AC482 AC542 AC581 AC582 AC682 AC842 AC851 AC852 AC912 AD092 AD112

AD152 AD272 AD352 AD472

AD532 AD662 CC04 CC05 CC07 DD12 DD23 DD27 DD31

EE03 EE12 EE14 EE16

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

□ BLACK BORDERS
IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
FADED TEXT OR DRAWING
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
□ other.

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.